

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Januar 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/007436 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 273/18,
275/06(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 67056 Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007083

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Juli 2003 (03.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 31 085.8 10. Juli 2002 (10.07.2002) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
., 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HENKELMANN,
Jochem [DE/DE]; Bassermannstr.25, 68165 Mannheim
(DE). WEBER, Theodor [DE/DE]; Virchowstr.20, 67063
Ludwigshafen (DE). ROHDE, Thorsten [DE/DE]; Uh-
landstrasse 20, 68167 Mannheim (DE). BUSCH, Ralph
[DE/DE]; Mörschstr.11, 67549 Worms (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL APPLICATION -with- Search Report

PF 0000053701/GMY

(12810 * 2)

53701
090403

(54) Title: METHOD FOR THE CONTINUOUS PRODUCTION OF TETRA-SUBSTITUTED UREAS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR KONTINUIERLICHEN HERSTELLUNG VON TETRASUBSTITUIERTEN
HARNSTOFFEN(57) Abstract: The invention relates to a method for producing tetra-substituted ureas by reacting the corresponding amines with
phosgene in the presence of an aqueous inorganic base at a temperature ranging of from 0 to 150 °C. According to the inventive
method, the corresponding amine, the phosgene and the aqueous inorganic base are on average continuously fed to the reactor, a
two-phase system is formed in the reactor by selecting the tetra-substituted ureas to be produced, by selecting the quantitative ratio
of the substances and substance mixtures to be added, by selecting the temperature during reaction and optionally by adding an
organic solvent that is not completely miscible with water, and the reaction mixture is discharged from the reactor in an on average
continuous manner.(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von tetrasubstituierten Harnstoffen durch Umsetzung der entsprechenden
Amine mit Phosgen in Gegenwart einer wässrigen anorganischen Base bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 150 Grad
Celsius bei dem man das entsprechende Amin, das Phosgen und die wässrige anorganische Base dem Reaktionsapparat im Mittel
kontinuierlich zuführt, durch die Auswahl der herzustellenden tetrasubstituierten Harnstoffe, durch die Mengenverhältnisse der
zuzuführenden Stoffe und Stoffgemische, durch die Temperatur während der Umsetzung und gegebenenfalls durch die Zufuhr eines
organischen, mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmittels im Reaktionsapparat ein Zweiphasensystem bildet, und das
Reaktionsgemisch aus dem Reaktionsapparat im Mittel kontinuierlich abführt.

GMY

WO 2004/007436 A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EP 18 122 6 PCT/PTB 06 JAN 2005

Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von tetrasubstituierten Harnstoffen

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von tetrasubstituierten Harnstoffen durch Umsetzung der entsprechenden Amine mit Phosgen in Gegenwart einer wässrigen anorganischen Base bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 150°C.

N-substituierte Harnstoffe finden eine breite Anwendung in der Herstellung von Pflanzenschutzmitteln, Pharmazeutika und Farbstoffen. Des Weiteren werden sie als Weichmacher und Stabilisatoren in Kunststoffen, als Schmiermittel sowie als Katalysatoren, beispielsweise als Phosgenierungskatalysatoren, eingesetzt. Ferner werden N-substituierte Harnstoffe als polare aprotische Lösungsmittel eingesetzt und haben hier besondere Bedeutung als Ersatz für hochtoxische Phosphorsäureamide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) oder Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT). N-Alkylharnstoffe und N-Polyalkylharnstoffe werden zudem als Additive in der Herstellung von Aminokunststoffen verwendet.

N-substituierte Harnstoffe werden technisch überwiegend durch Transamidierung von Harnstoff mit Aminen, durch Alkylierung von Harnstoff mit Alkoholen, durch Umsetzung von Aminen mit Cyanaten sowie durch Phosgenierung von Aminen hergestellt (siehe Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6th edition, 2000 electronic release, Chapter "UREA - Urea derivatives").

J5 9031-752-A und US 3,681,457 beschreiben die diskontinuierliche Herstellung von Tetramethylharnstoff durch Einleiten von Phosgen in eine Dimethylamin und wässrige Natron- oder Kalilauge enthaltende Vorlage und anschließender Extraktion der wässrigen Phase mit einem wasserunlöslichen Lösungsmittel, wie n-Hexan, Chloroform oder Ethylendichlorid, und Isolation des Tetramethylharnstoffs aus der organischen Phase.

US 5,132,423 offenbart die diskontinuierliche Herstellung von Tetraethylharnstoff durch Einleiten von Phosgen in eine Diethylamin, Methylenchlorid und wässrige Natronlauge enthaltende Vorlage, anschließende Trennung der beiden Phasen nach erfolgter Umsetzung und Isolation des Tetraethylharnstoffs aus der organischen Phase.

EP-A 0 248 220 lehrt die diskontinuierliche Herstellung von cyclischen Harnstoffen durch Einleiten von Phosgen in eine N,N'-Dialkyldiamin und wässrige Natronlauge enthaltende Vorlage und Extraktion des erhaltenen Gemisches mit 1,2-Dichlorethan.

5

W.A. Skinner et al. in J. Pharm. Sci. 68, 1979, Seite 391 bis 392 lehren die diskontinuierliche Herstellung von Tetrabutylharnstoff durch tropfenweise Zugabe von Dibutylamin in eine Benzol, Phosgen und Kaliumcarbonat enthaltende Vorlage, anschließendes dreistün-

- 10 diges Rühren bei Raumtemperatur, weitere Zugabe an Dibutylamin, dreistündiges Erhitzen unter Rückfluß, anschließendes Abfiltrieren der festen, Kaliumcarbonat und -chlorid enthaltenden Phase und destillativer Aufarbeitung des Filtrats. Laut Herstellungsvorschrift wurden insgesamt 31,25 mL Dibutylamin (0,184 mol) 15 eingesetzt. Bei einem Gesamtvolumen der flüssigen Phase von etwa 0,28 L (Benzol, Phosgen, Kaliumcarbonat und Dibutylamin) und einer Gesamtzeit für die Umsetzung von 6,5 Stunden (0,5 Stunden tropfenweise Zugabe an Dibutylamin, 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und 3 Stunden Erhitzen unter Rückfluß) ergibt sich selbst 20 bei einer angenommenen Ausbeute an Tetrabutylharnstoff von 100% nur eine Raum-Zeit-Ausbeute von maximal 14 g/L · h.

- Die oben genannten Verfahren sind insbesondere bei der Herstellung von größeren Mengen an tetrasubstituierten Harnstoffen sehr 25 arbeits- und kostenintensiv, da in Abhängigkeit von der Reaktorgröße gegebenenfalls mehrere Ansätze hintereinander durchzuführen sind. So ist der Reaktionsapparat zu Beginn mit dem entsprechenden Amin und wässriger Lauge zu befüllen und auf Reaktionstemperatur zu bringen. Erst bei der anschließenden Einleitung von 30 Phosgen startet dann auch die chemische Umsetzung. Nach erfolgter Umsetzung ist der Reaktionsapparat zu entleeren und für den nächsten Ansatz vorzurichten. Der Reaktionsapparat wird somit nur zu einem gewissen Zeitanteil für die eigentliche chemische Umsetzung genutzt, mit der Folge, dass auch eine niedrige Raum-Zeit-Aus- 35 beute resultiert.

- Des Weiteren ist bei den beiden oben genannten Verfahren zur Herstellung von Tetramethylharnstoff die nach der Umsetzung zu erfolgende Extraktion des Tetramethylharnstoffs mit einem organi- 40 schen Lösungsmittel von Nachteil, da dies einen weiteren separaten Verfahrensschritt bedeutet.

- Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, ein Verfahren zur Herstellung von tetrasubstituierten Harnstoffen zu fin- 45 den, welches die oben genannten Nachteile nicht besitzt und die

Herstellung größerer Mengen mit einer hohen Raum-Zeit-Ausbeute ermöglicht.

Demgemäß wurde ein Verfahren zur Herstellung von tetrasubstituierten Harnstoffen durch Umsetzung der entsprechenden Amine mit Phosgen in Gegenwart einer wässrigen anorganischen Base bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 150°C gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

10 das entsprechende Amin, das Phosgen und die wässrige anorganische Base dem Reaktionsapparat im Mittel kontinuierlich zuführt,

durch die Auswahl der herzustellenden tetrasubstituierten Harnstoffe, durch die Mengenverhältnisse der zuzuführenden Stoffe und
15 Stoffgemische, durch die Temperatur während der Umsetzung und gegebenenfalls durch die Zufuhr eines organischen, mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmittels im Reaktionsapparat ein Zweiphasensystem bildet, und

20 das Reaktionsgemisch aus dem Reaktionsapparat im Mittel kontinuierlich abführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist somit ein kontinuierlich arbeitendes Verfahren und weist im Reaktionsapparat ein Zweiphasen-
25 system auf. Dieses umfasst eine wässrige, flüssige Phase und eine organische, flüssige Phase.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren sind das entsprechende Amin, das Phosgen und die wässrige anorganische Base dem Reaktionsapparat
30 im Mittel kontinuierlich zuzuführen und das Reaktionsgemisch aus dem Reaktionsapparat im Mittel kontinuierlich abzuführen. Unter einer im Mittel kontinuierlichen Zufuhr oder Abfuhr seien auch periodische oder aperiodische Schwankungen in der zu- oder abgeführten Menge bis hin zur pulsartigen Zu- oder Abfuhr zu verstehen.
35 Bevorzugt ist die Zufuhr oder Abfuhr einer konstanten oder nahezu konstanten Menge.

Um auch über einen längeren Zeitraum hinweg einen kontinuierlichen und konstanten Betrieb des erfindungsgemäßen Verfahrens zu
40 ermöglichen, ist es vorteilhaft, den Reaktionsapparat bei konstantem oder nahezu konstantem Füllvolumen (Füllstand) zu betreiben und die abzuführende Menge über das gewünschte Füllvolumen (Füllstand) zu regeln.

Die Bildung eines Zweiphasensystems im Reaktionsapparat wird beim erfindungsgemäßen Verfahren durch verschiedene Maßnahmen erreicht:

- 5 a) Durch die Auswahl der herzustellenden tetrasubstituierten Harnstoffe

10 Je nach der Art der Substituenten sind die herzustellenden tetrasubstituierten Harnstoffe in Wasser vollständig löslich, im gewissen Maße löslich oder nur sehr gering oder nahezu unlöslich. Bei tetrasubstituierten Harnstoffen, welche nicht vollständig in Wasser löslich sind, kann sich daher bereits, abhängig von den relativen Mengenverhältnissen und der Temperatur, eine organische Phase ausbilden.

15

- b) Durch die Mengenverhältnisse der zuzuführenden Stoffe und Stoffgemische

20 Die Mengenverhältnisse der zuzuführenden Stoffe und Stoffgemische haben einen Einfluß auf die im Reaktionsapparat vorliegenden Mengenverhältnisse der anorganischen und organischen Stoffe und somit in Verbindung mit den Löslichkeitseigenschaften der tetrasubstituierten Harnstoffe auch auf die Ausbildung eines Zweiphasensystems. So ist es beispielsweise vorteilhaft, bei der Herstellung von tetrasubstituierten Harnstoffen, welche im Wasser im gewissen Maße löslich sind, tendenziell eine geringere Menge an wässriger Phase einzusetzen. Um hierbei dennoch die erforderliche Menge an anorganischer Base bereitzustellen, ist gegebenenfalls eine höher konzentrierte wässrige anorganische Base zuzuführen.

30

- c) Durch die Temperatur während der Umsetzung

35 Da die Löslichkeitseigenschaften der tetrasubstituierten Harnstoffe auch von der Temperatur abhängig sind, hat die vorliegende Temperatur auch einen Einfluß auf die Ausbildung eines Zweiphasensystems. Es sei jedoch betont, dass bei der Wahl der Reaktionstemperatur auch andere Größen, wie beispielsweise die Reaktionsgeschwindigkeit, der im Reaktionsapparat vorliegende Druck oder die Bildung unerwünschter Nebenprodukte, beeinflusst werden und vorteilhafterweise gegeneinander abzuwägen sind.

40

45

- d) Gegebenenfalls durch die Zufuhr eines organischen, mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmittels im Reaktionsapparat

- 5 Des Weiteren kann beim erfindungsgemäßen Verfahren auch ein organisches, mit Wasser nicht vollständig mischbares Lösungsmittel zugeführt werden. Dieses ermöglicht auch die Ausbildung eines Zweiphasensystems, bei denen die oben aufgeführten Maßnahmen a) bis c) nicht ausreichend sind. So vermag
- 10 beispielsweise die Zufuhr eines organischen, mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmittels auch bei der Herstellung von vollständig mit Wasser mischbaren tetrasubstituierten Harnstoffen eine organische Phase auszubilden. Aufgrund der Löslichkeitseigenschaft des tetrasubstituierten Harn-
- 15 stoffs liegt dieser in der Regel dann zu einem beträchtlichen Teil in der organischen Phase vor. Des Weiteren vermag der Zusatz eines organischen, mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmittels tetrasubstituierte Harnstoffe, welche unter den Reaktionsbedingungen als Feststoff vorliegen würden, in Lösung zu halten.
- 20

- Die gegebenenfalls einzusetzenden organischen, mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmittel sollten vorteilhafterweise unter den eingestellten Reaktionsbedingungen chemisch inert sein,
- 25 das heißt chemisch nicht mit den eingesetzten Verbindungen reagieren, eine gute Lösungseigenschaft gegenüber den zu lösenden tetrasubstituierten Harnstoff aufweisen und auf einfache Art und Weise, beispielsweise destillativ, vom tetrasubstituierten Harnstoff abtrennbar sein. Als geeignete Lösungsmittel seien chlo-
- 30 rierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Dichlormethan, Trichlormethan und Dichlorethan; gesättigte aliphatische oder cyclische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Hexan, Heptan, iso-Octan und Cyclohexan; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Benzol, Toluol und Xylol; sowie halogenierte aro-
- 35 matische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Chlorbenzol und Dichlorbenzol genannt.

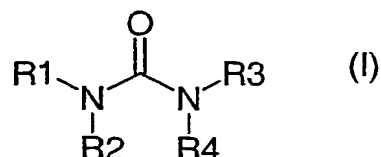
- Für jedes System kann durch einfache Versuche ermittelt werden, ob unter den gewünschten Bedingungen ein Zweiphasensystem vor-
- 40 liegt oder nicht. Falls kein Zweiphasensystem vorliegt, kann bei einem vorgegebenen tetrasubstituierten Harnstoff durch die oben genannten Maßnahmen b), c) und/oder d) ein Zweiphasensystem gezielt eingestellt werden.

- 45 Durch die oben genannten Maßnahmen wird die Bildung eines Zweiphasensystems sichergestellt. Prinzipiell ist es für das erfindungsgemäße Verfahren umso vorteilhafter, je geringer die

Menge des in der wässrigen Phase gelösten tetrasubstituierten Harnstoffs ist. Bevorzugt liegt beim erfindungsgemäßen Verfahren der in der wässrigen Phase vorhandene Anteil an tetrasubstituiertem Harnstoff bei $\leq 5\%$ und besonders bevorzugt bei $\leq 1\%$ der Gesamtmenge an vorhandenem tetrasubstituiertem Harnstoff.

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbaren tetrasubstituierten Harnstoffe besitzen die allgemeine Formel (I)

10



15 in der die Reste R^1 bis R^4 für Kohlenstoff enthaltende organische Reste stehen, wobei diese gegebenenfalls auch miteinander verbunden sein können.

Unter einem Kohlenstoff enthaltenden organischen Rest ist ein
 20 unsubstituierter oder substituierter, aliphatischer, aromatischer oder araliphatischer Rest zu verstehen. Dieser kann ein oder mehrere Heteroatome, wie etwa Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel oder Phosphor enthalten, beispielsweise $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{N}=$, $-\text{PR}-$ und/oder $-\text{PR}_2$ und/oder durch eine oder mehrere funktionelle
 25 Gruppen, welche beispielsweise Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und/oder Halogen enthalten, substituiert sein, wie beispielsweise durch Fluor, Chlor, Brom, Iod und/oder eine Cyanogruppe (bei dem Rest R handelt es sich hierbei ebenfalls um einen Kohlenstoff enthaltenden organischen Rest). Bei dem Kohlenstoff enthaltenden
 30 organischen Rest kann es sich um einen einwertigen oder auch um einen zwei-, drei- oder vierwertigen Rest handeln.

Sind zwei oder mehrere der Reste R^1 bis R^4 miteinander verbunden, so sind dies bevorzugt die Reste R^2 mit R^4 oder R^1 mit R^2 und/oder
 35 R^3 mit R^4 .

Als einwertige Reste stehen die Reste R^1 bis R^4 unabhängig voneinander bevorzugt für

40 * einen unverzweigten oder verzweigten, acyclischen oder cyclischen, unsubstituierten oder substituierten Alkylrest mit 1 bis 30 aliphatischen Kohlenstoffatomen, bei dem eine oder mehrere der CH_2 -Gruppen auch durch Heteroatome, wie $-\text{O}-$ oder $-\text{S}-$, oder durch Heteroatom enthaltende Gruppen, wie $-\text{CO}-$ oder
 45 $-\text{NR}-$, ersetzt sein können und bei dem ein oder mehrere der Wasserstoffatome durch Substituenten, wie beispielsweise

Arylgruppen oder funktionelle Gruppen ersetzt sein können;
oder für

- 5 * einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen Rest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen und einem Ring oder zwei oder drei kondensierten Ringen, bei dem eines oder mehrere Ringatome durch Heteroatome, wie beispielsweise Stickstoff, substituiert sein können und bei dem ein oder mehrere der Wasserstoffatome durch Substituenten, wie beispielsweise
- 10 Alkyl-, Arylgruppen oder funktionelle Gruppen ersetzt sein können.

Als zweiwertige Reste stehen bevorzugt die Reste R¹ mit R² und/oder R³ mit R⁴ bevorzugt für

- 15 * einen unverzweigten oder verzweigten, acyclischen oder cyclischen, unsubstituierten oder substituierten C₄- bis C₂₀-Alkylrest ("zweiwertiger Alkylrest") mit 4 bis 10 Atomen in der Alkylkette, bei dem CH₂-Gruppen auch durch Hetero-
- 20 gruppen, wie beispielsweise -CO-, -O- oder -NR- ersetzt sein können und bei dem ein oder mehrere der Wasserstoffatome durch Substituenten, wie beispielsweise Alkyl- oder Arylgruppen ersetzt sein können.

- 25 Als zweiwertige Reste stehen bevorzugt die Reste R² mit R⁴ bevorzugt für

- * einen unverzweigten oder verzweigten, acyclischen oder cyclischen, unsubstituierten oder substituierten C₂- bis
- 30 C₂₀-Alkylrest ("zweiwertiger Alkylrest") mit 2 bis 10 Atomen in der Alkylkette, bei dem CH₂-Gruppen auch durch Heterogruppen, wie beispielsweise -CO-, -O- oder -NR- ersetzt sein können und bei dem ein oder mehrere der Wasserstoffatome durch Substituenten, wie beispielsweise Alkyl- oder Aryl-
- 35 gruppen ersetzt sein können.

Besonders bevorzugt werden tetrasubstituierte Harnstoffe (I) hergestellt,

- 40 (i) deren Reste R¹ bis R⁴

- * einen unverzweigten oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl (sek.-Propyl), 1-Butyl, 2-Butyl (sek.-Butyl),
- 45 2-Methyl-1-propyl (iso-Butyl), 2-Methyl-2-propyl (tert.-Butyl), 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 2-Methyl-2-butyl

(tert.-Amyl), 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl,
2-Methyl-2-pentyl oder 3-Methyl-3-pentyl;

5 * einen unverzweigten oder verzweigten C₅- bis C₂₀-Cyclo-
alkylrest, wie beispielsweise Cyclopentyl, Cyclohexyl
oder Cyclooctyl; oder

10 * einen unsubstituierten oder mit einem oder mehreren C₁-
bis C₄-Alkylresten substituierten C₆- bis C₂₀-Aryl- oder
C₃- bis C₂₀-Heteroaryl-Rest, wie beispielsweise Phenyl,
2-Methylphenyl (o-Tolyl), 3-Methylphenyl (m-Tolyl),
4-Methylphenyl (p-Tolyl), 2,6-Dimethylphenyl,
2,4-Dimethylphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2-Methoxy-
15 phenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2-Pyridyl,
3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl,
5-Pyridazinyl, 2-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl,
5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-(1,3,5-Triazin)yl,
1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Chinolyl, 8-Chinolyl, 1-Isochi-
nolyl oder 8-Isochinolyl bedeuten;

20

(ii) deren Reste R¹ mit R² und R³ mit R⁴ verbunden sind und

25 * einen unverzweigten oder verzweigten, unsubstituierten
oder substituierten C₄- bis C₁₀-Alkylrest ("zweiwerti-
ger Alkylrest") mit 4 bis 10 Atomen in der Alkylkette,
bei dem CH₂-Gruppen auch durch Heterogruppen, wie
beispielsweise -CO-, -O- oder -NR- ersetzt sein können
und bei dem ein oder mehrere der Wasserstoffatome durch
Substituenten, wie beispielsweise Alkyl- oder Arylgruppen
30 ersetzt sein können, wie beispielsweise Butylen,
Pentylen, Hexylen, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂- oder -
CH₂CH₂-NR-CH₂CH₂- bedeuten; oder

35 (iii) deren Reste R¹ und R⁴ wie unter (i) genannt und die Reste R²
mit R³ verbunden sind und

40 * einen unverzweigten oder verzweigten, unsubstituierten
oder substituierten C₂- bis C₁₀-Alkylrest ("zweiwerti-
ger Alkylrest") mit 2 bis 10 Atomen in der Alkylkette,
bei dem CH₂-Gruppen auch durch Heterogruppen, wie
beispielsweise -CO-, -O- oder -NR- ersetzt sein können
und bei dem ein oder mehrere der Wasserstoffatome durch
Substituenten, wie beispielsweise Alkyl- oder Arylgruppen
ersetzt sein können, wie beispielsweise Ethylen,
45 Propylen, Butylen, Pentylen, Hexylen, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-
oder -CH₂CH₂-NR-CH₂CH₂- bedeuten.

- Ganz besonders bevorzugt werden beim erfindungsgemäßen Verfahren als tetrasubstituierte Harnstoffe die symmetrisch tetrasubstituierten Harnstoffe N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff, N,N,N',N'-Tetraethylharnstoff, N,N,N',N'-Tetrapropylharnstoff, N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff, N,N,N',N'-Tetrapentylharnstoff, N,N,N',N'-Tetrahexylharnstoff, N,N,N',N'-Tetra(cyclopropyl)-harnstoff, N,N,N',N'-Tetra(cyclohexyl)-harnstoff, N,N,N',N'-Tetraphenylharnstoff, Bis(butyl)-harnstoff, Bis(pentyl)-harnstoff, N,N'-Dimethylethylenharnstoff, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff, N,N'-Dimethyl-(2-(methylaza)-propylen)-harnstoff und N,N'-Dimethyl-(3-(methylaza)-pentylen)-harnstoff hergestellt.

- Insbesondere werden beim erfindungsgemäßen Verfahren als tetrasubstituierte Harnstoffe N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff, N,N'-Dimethylethylenharnstoff und N,N'-Dimethylpropylenharnstoff hergestellt.

- Als entsprechende Amine sind die Amine HNR^1R^2 sowie HNR^3R^4 einzusetzen, wobei entsprechend der obigen Beschreibung die Reste R^1 bis R^4 gegebenenfalls auch miteinander verbunden sein können. So ist beispielsweise bei der Herstellung von N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff als entsprechendes Amin Dibutylamin und bei der Herstellung von N,N'-Dimethylpropylenharnstoff N,N'-Dimethylpropan-1,3-diamin einzusetzen.

- Das zuzuführende Amin kann auf verschiedene Art und Weise erfolgen. Es kann prinzipiell flüssig und/oder gasförmig zugegeben werden. Des Weiteren kann das zuzuführende Amin beispielsweise pur oder verdünnt mit einem Inertgas oder einem organischen, mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmittel zugegeben werden.

- Die Zufuhr des Phosgens kann ebenfalls auf verschiedene Art und Weise, beispielsweise flüssig und/oder gasförmig beziehungsweise pur oder mit einem Inertgas oder einem organischen, mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmittel verdünnt, erfolgen. Bevorzugt ist die Zugabe von flüssigem oder gasförmigen Phosgen ohne Verdünnung.

- Bei der wässrigen anorganischen Base handelt es sich um eine wässrige Lösung einer anorganischen Base. Als Beispiele seien Ammoniakwasser, Natronlauge und Kalilauge genannt.

- Die zuzuführende anorganische Base dient bei der Umsetzung der entsprechenden Amine mit Phosgen zur Bindung des formell entstehenden Chlorwasserstoffs. Um eine Konkurrenzreaktion mit dem entsprechenden Amin, welches als Edukt für die Herstellung des sub-

stituierten Harnstoffs fungiert, zu vermeiden beziehungsweise auf ein Minimum zu verringern, ist es besonders vorteilhaft, eine wässrige anorganische Base einzusetzen, welche einen niedrigeren pK_b -Wert, gemessen bei 25°C in wässriger Lösung, aufweist als das
5 entsprechende Amin.

Ganz besonders bevorzugt setzt man beim erfindungsgemäßen Verfahren als wässrige anorganische Base Natronlauge und/oder Kalilauge ein.

10

Das molare Verhältnis zwischen dem zuzuführenden Phosgen und dem zuzuführenden entsprechenden Amin beträgt im Allgemeinen 0,3 bis 0,8 und bevorzugt 0,4 bis 0,6 bei Aminen mit einer NH-Gruppe und 0,6 bis 1,6 und bevorzugt 0,8 bis 1,2 bei Aminen mit zwei NH-
15 Gruppen (für die Herstellung cyclischer Harnstoffe).

Das molare Verhältnis zwischen der zuzuführenden anorganischen Base und dem zuzuführenden entsprechenden Amin beträgt im Allgemeinen 0,5 bis 2 und bevorzugt 0,7 bis 1,5 bei Aminen mit einer
20 NH-Gruppe und 1,0 bis 4 und bevorzugt 1,4 bis 3 bei Aminen mit zwei NH-Gruppen (für die Herstellung cyclischer Harnstoffe).

Bevorzugt führt man die Umsetzung bei einem pH-Wert von ≥ 9 , besonders bevorzugt von ≥ 10 und ganz besonders bevorzugt von 10 bis
25 12 durch. Es hat sich dabei als besonders vorteilhaft erwiesen, die Zufuhr an wässriger anorganischer Base über den im Reaktionsgemisch gewünschten pH-Wert zu regeln.

Wie zuvor schon erwähnt, ist bei der Herstellung von mit Wasser
30 vollständig oder sehr gut löslichen tetrasubstituierten Harnstoffen im Allgemeinen die Gegenwart eines organischen, mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmittels erforderlich, um die Bildung eines Zweiphasensystems im Reaktionsapparat zu gewährleisten. Das zugeführte Lösungsmittel ist dann bei der anschließen-
35 den Aufarbeitung in der Regel wieder zu entfernen, was einen zusätzlichen Aufwand bedeutet. Tetrasubstituierte Harnstoffe mit einer geringeren Löslichkeit in Wasser sind daher durch das erfindungsgemäße Verfahren besonders vorteilhaft herstellbar, da die Menge an zuzuführendem organischen, mit Wasser nicht voll-
40 ständig mischbaren Lösungsmittel wesentlich geringer sein kann beziehungsweise sogar gänzlich unterbleiben kann. Beim erfindungsgemäßen Verfahren werden daher bevorzugt tetrasubsti-
tuierten Harnstoffe hergestellt, welche eine Löslichkeit in Wasser von ≤ 10 g/L Wasser und besonders bevorzugt von ≤ 2 g/L Wasser,
45 gemessen bei 25°C und Normaldruck, aufweisen.

Wie ebenfalls zuvor schon erwähnt, bedürfen tetrasubstituierte Harnstoffe, deren Schmelzpunkt oberhalb der Reaktionstemperatur liegt in der Regel ebenfalls einer Lösung in einem organischen, mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmittel. Tetra-
5 substituierte Harnstoffe mit einem Schmelzpunkt unterhalb der Reaktionstemperatur sind daher durch das erfindungsgemäße Verfahren besonders vorteilhaft herstellbar, da die Menge an zuzuführendem organischen, mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmittel wesentlich geringer sein kann beziehungsweise sogar gänzlich unterbleiben kann. Beim erfindungsgemäßen Verfahren werden
10 daher bevorzugt tetrasubstituierten Harnstoffe hergestellt, welche einen Schmelzpunkt von $\leq 150^{\circ}\text{C}$ und besonders bevorzugt von $\leq 100^{\circ}\text{C}$ aufweisen.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren führt man bevorzugt bei einer Temperatur von 10 bis 100°C und besonders bevorzugt von 50 bis 85°C durch. Bei Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens beträgt der Druck im Allgemeinen 0,05 bis 1,0 MPa abs, bevorzugt 0,08 bis 0,2 MPa abs und ganz besonders bevorzugt 0,08 bis
20 0,12 MPa abs.

Als Reaktionsapparate können beim erfindungsgemäßen Verfahren prinzipiell die in der Fachliteratur beschriebenen Apparate für gas-flüssig-Umsetzungen, beziehungsweise im Falle des Einsatzes
25 von flüssigem Phosgen die bekannten Apparate für flüssig-flüssig-Umsetzungen eingesetzt werden. Als geeignete Reaktionsapparate seien beispielsweise Rührkessel, Strömungsrohre (bevorzugt mit Einbauten), Blasensäulen und Schlaufenreaktoren genannt.

30 Bevorzugt führt man die Umsetzung in einem Rührkessel durch. Um einen effizienten Eintrag sicherzustellen, wird das Phosgen bevorzugt durch den Rührer und/oder durch Düsen eingebracht.

In einer besonders bevorzugten Variante führt man die Umsetzung
35 in einer Kaskade von mindestens zwei Rührkesseln durch. Der erste Rührkessel fungiert dabei als sogenannter Hauptreaktor, dem unter intensiver Durchmischung die Einsatzstoffe, das heißt das entsprechende Amin, das Phosgen, die wässrige anorganische Base und gegebenenfalls das organische, mit Wasser nicht vollständig
40 mischbare Lösungsmittel, im Mittel kontinuierlich zugeführt werden und in dem eine teilweise Umsetzung zum tetrasubstituierten Harnstoff erfolgt. Bevorzugt werden im Hauptreaktor 10 bis 95% des tetrasubstituierten Harnstoffs gebildet. Das zweiphasige Reaktionsgemisch des Hauptreaktors, welches die anorganische Base,
45 das gebildete Chlorid, das nicht-umgesetztes Amin, das disubstituierte Carbaminsäurechlorid als Zwischenprodukt, den tetrasubstituierten Harnstoff und gegebenenfalls nicht-umgesetztes

Phosgen und zugegebenes Lösungsmittel enthält, wird nun im Mittel kontinuierlich dem zweiten Rührkessel zugeführt. Dieser fungiert als sogenannter Nachreaktor, in dem die restliche Umsetzung, insbesondere die Umsetzung zwischen dem disubstituierte Carbamin-
5 säurechlorid und dem noch freien Amin erfolgt. Im Allgemeinen werden dem Nachreaktor keine weiteren Edukte zugeführt. Bei Bedarf ist es jedoch möglich, beispielsweise zur Erreichung der Gesamtstöchiometrie, weiteres Edukt, beispielsweise Phosgen oder das entsprechende Amin zuzuführen. Auch im Nachreaktor ist eine
10 intensive Durchmischung sicherzustellen.

In der Regel ist ein Nachreaktor ausreichend, das heißt die besonders bevorzugte Rührkesselkaskade umfasst somit zwei Rührkessel. Das Volumenverhältnis von Hauptreaktor zu Nachreaktor be-
15 trägt vorteilhafterweise 0,1 bis 4 und bevorzugt 0,5 bis 2.

Beim Einsatz eines Rührkessels erfolgt die im Mittel kontinuierliche Abfuhr des Reaktionsgemisches über eine entsprechend positionierte Abfluß- beziehungsweise Entnahmevorrichtung. Bei dieser
20 kann es sich beispielsweise um eine Öffnung in der Wandung des Rührkessels oder um ein Tauchrohr handeln.

In einer besonders bevorzugten Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens führt man einen Teil des Reaktionsgemisches aus dem
25 flüssigkeitsoberflächennahen Bereich und einen weiteren Teil aus dem bodennahen Bereich des Rührkessels ab. Im Allgemeinen werden die beide abgeführten Ströme vereinigt und in die weitere Aufarbeitung oder bei einer Reaktorkaskade in den nachfolgenden Reaktor geleitet. Durch die genannte besonders bevorzugte Aus-
30 führungsform wird der Anteil an organischer Phase im Rührkessel erhöht und der Anteil an wässriger Phase herabgesetzt. Grund hierfür ist die Erkenntnis, dass trotz intensiver Durchmischung die Verteilung von organischer und wässriger Phase im Rührkessel nicht exakt gleichmäßig ist und im bodennahen Bereich ein etwas
35 erhöhter Anteil an wässriger Phase vorliegt. Durch die genannte Erhöhung des Anteils der organischen Phase wird eine weitere Erhöhung der Raum-Zeit-Ausbeute erreicht.

Das Anfahren des kontinuierlichen Verfahrens kann auf verschiedene Art und Weise erfolgen. Es ist jedoch darauf zu achten, dass
40 die durch die exotherme Reaktion freigesetzte Wärme entsprechend abgeführt werden kann. Daher sollte insbesondere die Zufuhr der jeweils dritten Reaktionskomponente besonders vorsichtig erfolgen. Nach dem Anspringen der Reaktion können dann üblicherweise
45 alle drei Reaktionskomponenten kontinuierlich zugeführt werden. In einer Variante legt man das entsprechende Amin vor, leitet Phosgen ein und anschließend kontinuierlich weiteres Amin und die

- wässrige anorganische Base. Nach Erreichen des gewünschten Füllstands wird das Reaktionsgemisch im Mittel kontinuierlich aus dem Reaktionsapparat abgeführt. In einer anderen Variante kann man das vorgelegte Amin auch mit dem organischen, mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmittel oder Reaktionsgemisch aus einer vorherigen Produktionskampagne verdünnen und anschließend wie zuvor beschrieben verfahren. Dadurch wird ein besonders schonendes Anfahren ermöglicht.
- 10 Unabhängig von der Art des eingesetzten Reaktionsapparats beziehungsweise der Anzahl der Reaktionsapparate wird durch das erfindungsgemäße Verfahren zunächst ein zweiphasiges Reaktionsgemisch erhalten. Die wässrige Phase enthält dabei überwiegend die gegebenenfalls überschüssige anorganische Base, das gebildete
- 15 Chlorid sowie gegebenenfalls entsprechend der Löslichkeit Anteile organischer Verbindungen. Die organische Phase enthält überwiegend den tetrasubstituierten Harnstoff sowie gegebenenfalls nicht-umgesetztes Amin, nicht-umgesetztes disubstituiertes Carbaminsäurechlorid als Zwischenprodukt sowie entsprechend der
- 20 Löslichkeit Anteile der wässrigen Phase. Bei der Aufarbeitung wird das zweiphasige Reaktionsgemisch üblicherweise in beide Phasen getrennt. Die kann beispielsweise in einem sogenannten Settler als Phasentrenngefäß erfolgen. Im Allgemeinen ist es vorteilhaft, die isolierte organische Phase anschließend mit Wasser zu
- 25 waschen, um weitere wasserlösliche Stoffe zu entfernen. Der tetrasubstituierte Harnstoff kann nun aus der organischen Phase isoliert werden. Bevorzugt erfolgt die Isolation destillativ. In einer ersten Destillationsstufe werden dabei über Kopf die Leichtsieder, wie beispielsweise restliches Wasser sowie nicht-
- 30 umgesetztes Amin abgetrennt. In einer zweiten Destillationsstufe wird dann der tetrasubstituierte Harnstoff über Kopf gewonnen.

- In einer besonders bevorzugten Ausführungsform legt man im ersten Rührkessel, welcher als Hauptreaktor fungiert, das entsprechende
- 35 Amin und die wässrige anorganische Base vor, erwärmt auf die gewünschte Reaktionstemperatur und gast unter Rühren Phosgen bis zum gewünschten pH-Wert ein. Aus Sicherheitsgründen ist es im Allgemeinen vorteilhaft, den Rührkessel nur zu einem Teil von etwa 20 bis 50% zu füllen. Anschließend beginnt man in der Regel
- 40 mit der kontinuierlichen Zufuhr desamins und der wässrigen anorganischen Base, wobei weiteres Phosgen entsprechend kontinuierlich eingeleitet wird. Nach Erreichen des gewünschten Füllstandes wird aus dem Hauptreaktor Reaktionsgemisch kontinuierlich in den zweiten Rührkessel, welcher als Nachreaktor fungiert, geleitet.
- 45 Dieser kann untemperiert oder auch temperiert betrieben werden. Nachdem unter Rühren auch der Nachreaktor bis zum gewünschten Füllstand aufgefüllt wurde, wird auch aus diesem das Reaktionsge-

5 misch kontinuierlich abgeführt. Das Reaktionsgemisch wird in einen sogenannten Settler zur Phasentrennung geleitet und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Anschließend erfolgt die Aufarbeitung der organischen Phase nach den üblichen Methoden, wobei eine destillative Aufarbeitung bevorzugt ist.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die kontinuierliche Herstellung von tetrasubstituierten Harnstoffen unter Vermeidung der bei den technisch üblichen diskontinuierlichen Verfahren erforderlichen zeit-, arbeits- und energie-aufwendigen Arbeitsschritten mit höherer Selektivität, höherer Raum/Zeit-Ausbeute und daher höherer Produktivität in einfacher Art und Weise. So ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren bei der Herstellung von N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff eine Raum-Zeit-Ausbeute von mehreren hundert g/L · h.

Das besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von tetrasubstituierten Harnstoffen, welche eine Löslichkeit in Wasser von ≤ 10 g/L Wasser, gemessen bei 25°C und Normaldruck, und einen Schmelzpunkt unterhalb der Reaktionstemperatur aufweisen, ermöglicht die Umsetzung ohne Zusatz eines Lösungsmittels. Dadurch ist aufgrund der möglichen höheren Konzentration der Edukte eine besonders hohe Raum-Zeit-Ausbeute und eine besonders einfache Aufarbeitung möglich.

25 Beispiele

Beispiel 1

30 40 g 23,8 Gew.-%ige wässrige Natronlauge und 24 g Dibutylamin wurden in einem 0,8 L-Rührkessel mit Überlauf vorgelegt und auf 75°C erwärmt. Zum Anfahren des Reaktors wurde nun bei dieser Temperatur Phosgen eingegast, bis der pH-Wert des Reaktionsgemisches auf einen Wert im Bereich von 10 bis 11 gesunken war. Anschließend wurde bei dieser Temperatur weitere 23,8 Gew.-%ige wässrige Natronlauge und Dibutylamin zugeführt, wobei die Zufuhrmengen derart eingestellt wurden, dass im Reaktor ein pH-Wert von etwa 11 gehalten werden konnte. Nachdem der gewünschte Füllstand des Reaktors erreicht war, wurde mit der kontinuierlichen Fahrweise begonnen und bei einer Reaktionstemperatur von 75°C innerhalb von 6 Stunden 194 g (1,5 Mol) Dibutylamin, 97 g Phosgen und 518 g 23,8 Gew.-%ige Natronlauge zugefahren und das Reaktionsgemisch über den Überlauf kontinuierlich abgeführt. Der zweiphasige Austrag wurde über einen Phasenscheider in die wässrige und die organische Phase getrennt. Es wurden dabei insgesamt 231 g organische Phase erhalten. Diese enthielt 88,2 GC-Flächen-% N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff, 9,3 GC-Flächen-% nicht-umgesetztes

Dibutylamin und 0,8 GC-Flächen-% N,N-Dibutylcarbaminsäurechlorid. Die Ausbeute an N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff betrug 88%, bezogen auf das eingesetzte Dibutylamin. Die während des kontinuierlichen Betriebs erreichte Raum-Zeit-Ausbeute betrug somit

$$5 \quad [(1,5 \text{ Mol}/2) \cdot 0,88 \cdot 284 \text{ g/Mol}] / 0,8 \text{ L} \cdot 6 \text{ h} = 39,1 \text{ g/L} \cdot \text{h}.$$

Beispiel 2

Die Versuchsanlage umfasste eine Rührkesselkaskade mit einem
10 0,3 L-Rührkessel als Hauptreaktor, einem 0,5 L-Rührkessel als Nachreaktor und einem nachgeschalteten 0,2 L-Settler. Zum Anfahren der Versuchsanlage wurde der Hauptreaktor mit Rohaustrag, welcher gemäß Beispiel 1 gewonnen wurde und die organische und die wässrige Phase umfasste, gefüllt und auf 50°C erwärmt. Nun
15 wurde mit der kontinuierlichen Fahrweise begonnen und bei einer Reaktionstemperatur von 50°C innerhalb von 5,75 Stunden 360 g (2,79 Mol) Dibutylamin, 132 g Phosgen und 1015 g 15 Gew.-%ige wässrige Natronlauge zugefahren, wobei der pH-Wert im Hauptreaktor über die Dosierung der Natronlauge auf einen Wert von etwa 11
20 gehalten wurde. Der Nachreaktor blieb unbeheizt. Das Reaktionsgemisch wurde kontinuierlich über einen Überlauf vom Hauptreaktor in den Nachreaktor geleitet und nach dessen Füllung über einen weiteren Überlauf in den Settler gepumpt. Dort erfolgte die Phasentrennung. Die gesammelte organische Phase des Austrags ent-
25 hielt 88,2 GC-Flächen-% N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff, 11,3 GC-Flächen-% nicht-umgesetztes Dibutylamin und 0,15 GC-Flächen-% N,N-Dibutylcarbaminsäurechlorid.

Beispiel 3

30 Die Versuchsanlage umfasste eine Rührkesselkaskade mit einem 0,5 L-Rührkessel als Hauptreaktor, einem 0,3 L-Rührkessel als Nachreaktor und einem nachgeschalteten 0,2 L-Settler. Zum Anfahren der Versuchsanlage wurde der Hauptreaktor mit Rohaustrag,
35 welcher gemäß Beispiel 2 gewonnen wurde und die organische und die wässrige Phase umfasste, gefüllt und auf 75°C erwärmt. Nun wurde mit der kontinuierlichen Fahrweise begonnen und bei einer Reaktionstemperatur von 75°C innerhalb von 6 Stunden 763 g (5,91 Mol) Dibutylamin, 292 g Phosgen und 1441 g 15 Gew.-%ige
40 wässrige Natronlauge zugefahren, wobei der pH-Wert im Hauptreaktor über die Dosierung der Natronlauge auf einen Wert von etwa 11 gehalten wurde. Der Nachreaktor blieb unbeheizt. Das Reaktionsgemisch wurde kontinuierlich über einen Überlauf (Entnahme 5 cm unterhalb des Füllstandes) vom Hauptreaktor in den Nachreaktor ge-
45 leitet und nach dessen Füllung in den Settler geführt. Dort erfolgte die Phasentrennung. Es wurden dabei insgesamt 815 g organische Phase erhalten. Diese enthielt 90,7 GC-Flächen-%

N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff, 8,8 GC-Flächen-% nicht-umgesetztes Dibutylamin und 0,01 GC-Flächen-% N,N-Dibutylcarbaminsäurechlorid. Die Ausbeute an N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff betrug 88%, bezogen auf das eingesetzte Dibutylamin. Die während des kontinuierlichen Betriebs erreichte Raum-Zeit-Ausbeute betrug somit $[(5,91 \text{ Mol}/2) \cdot 0,88 \cdot 284 \text{ g/Mol}] / 0,8 \text{ L} \cdot 6 \text{ h} = 154 \text{ g/L} \cdot \text{h}$.

Beispiel 4

- 10 Die Versuchsanlage umfasste eine Rührkesselkaskade mit einem 0,5 L-Rührkessel als Hauptreaktor, einem 0,5 L-Rührkessel als Nachreaktor und einem nachgeschalteten 0,2 L-Settler. Zum Anfahren der Versuchsanlage wurde der Hauptreaktor mit Rohaustrag, welcher gemäß Beispiel 2 gewonnen wurde und die organische und
- 15 die wässrige Phase umfasste, gefüllt und auf 85°C erwärmt. Nun wurde mit der kontinuierlichen Fahrweise begonnen und bei einer Reaktionstemperatur von 85°C innerhalb von 7 Stunden 1374 g (10,7 Mol) Dibutylamin, 533 g Phosgen und 2931 g 15 Gew.-%ige wässrige Natronlauge zugefahren, wobei der pH-Wert im Hauptreak-
- 20 tor über die Dosierung der Natronlauge auf einen Wert von etwa 11 gehalten wurde. Der Nachreaktor blieb unbeheizt. Das Reaktionsgemisch wurde kontinuierlich über einen Überlauf (Entnahme 5 cm unterhalb des Füllstandes) vom Hauptreaktor in den Nachreaktor geleitet und nach dessen Füllung in den Settler gepumpt. Dort er-
- 25 folgte die Phasentrennung. Es wurden dabei insgesamt 1522 g organische Phase erhalten. Diese enthielt 92,5 GC-Flächen-% N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff, 7,6 GC-Flächen-% nicht-umgesetztes Dibutylamin und 0,02 GC-Flächen-% N,N-Dibutylcarbaminsäurechlorid. Die Ausbeute an N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff betrug 93%,
- 30 bezogen auf das eingesetzte Dibutylamin. Die während des kontinuierlichen Betriebs erreichte Raum-Zeit-Ausbeute betrug somit $[(10,7 \text{ Mol}/2) \cdot 0,925 \cdot 284 \text{ g/Mol}] / 1,0 \text{ L} \cdot 7 \text{ h} = 201 \text{ g/L} \cdot \text{h}$.

Beispiel 5

- 35 Die Versuchsanlage umfasste eine Rührkesselkaskade mit einem 0,3 L-Rührkessel als Hauptreaktor, einem 0,6 L-Rührkessel als Nachreaktor und einem nachgeschalteten 0,2 L-Settler. Zum Anfahren der Versuchsanlage wurde der Hauptreaktor mit Rohaustrag, welcher gemäß Beispiel 2 gewonnen wurde und die organische und
- 40 die wässrige Phase umfasste, gefüllt und auf 85°C erwärmt. Nun wurde mit der kontinuierlichen Fahrweise begonnen und bei einer Reaktionstemperatur von 85°C innerhalb von 6,5 Stunden 534 g (4,14 Mol) Dibutylamin, 250 g Phosgen und 1450 g 15 Gew.-%ige wässrige Natronlauge zugefahren, wobei der pH-Wert im Hauptreak-
- 45 tor über die Dosierung der Natronlauge auf einen Wert von etwa 11 gehalten wurde. Der Nachreaktor blieb unbeheizt. Das Reaktionsge-

misch wurde kontinuierlich über einen Überlauf vom Hauptreaktor in den Nachreaktor geleitet und nach dessen Füllung in den Setzler gepumpt. Dort erfolgte die Phasentrennung. Es wurden dabei insgesamt 760 g organische Phase erhalten. Diese enthielt

- 5 91,4 GC-Flächen-% N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff, 8,19 GC-Flächen-% nicht-umgesetztes Dibutylamin und 0,06 GC-Flächen-% N,N-Dibutylcarbaminsäurechlorid. Die Ausbeute an N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff betrug 95%, bezogen auf das eingesetzte Dibutylamin. Die während des kontinuierlichen Betriebs erreichte Raum-
- 10 Zeit-Ausbeute betrug somit $[(4,14 \text{ Mol}/2) \cdot 0,95 \cdot 284 \text{ g/Mol}] / 0,9 \text{ L} \cdot 6,5 \text{ h} = 95,5 \text{ g/L} \cdot \text{h}$.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Reaktionsbedingungen und die Ergebnisse der Beispiele 1 bis 5.

15

Gegenüber dem bei W.A. Skinner et al. in J. Pharm. Sci. 68, 1979, Seite 391 bis 392 beschriebenen diskontinuierlichen Verfahren zur Herstellung von N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff, bei dem lediglich eine Raum-Zeit-Ausbeute von 14 g/L · h erreicht wurde, ermöglicht

- 20 das erfindungsgemäße kontinuierliche Verfahren aus Beispiel 1 eine etwa 2,8-mal höhere Ausbeute von 39,1 g/L · h.

Ein Vergleich von Beispiel 1 mit Beispiel 3 zeigt, dass bei gleicher Reaktionstemperatur und gleichem Gesamt-Reaktionsvolumen

- 25 eine kaskadierte Fahrweise mit einem Hauptreaktor und einem Nachreaktor zu einer signifikanten Erhöhung der Raum-Zeit-Ausbeute führt. Im vorliegenden Fall konnte durch die kaskadierte Fahrweise in Beispiel 3 eine knapp 4-mal höhere Raum-Zeit-Ausbeute erreicht werden als bei der einstufigen Fahrweise in Beispiel 1.

30

Beispiel 4 zeigt gegenüber Beispiel 3, dass durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur von 75°C auf 85°C und eine Vergrößerung des Nachreaktors von 0,3 L auf 0,5 L eine weitere deutliche Steigerung der Raum-Zeit-Ausbeute um etwa 25% auf 201 g/L · h möglich

- 35 ist.

Beispiel 5 zeigt gegenüber Beispiel 4 den Einfluß der Größe des Hauptreaktors. Durch die Verkleinerung des Hauptreaktors von 0,5 L auf 0,3 L sank trotz Vergrößerung des Nachreaktors von

40 0,5 L auf 0,6 L die Raum-Zeit-Ausbeute deutlich auf etwa die Hälfte ab und betrug 95,5 g/L · h.

Tabelle 1:
Übersicht über die Reaktionsbedingungen und die Ergebnisse der Beispiele 1 bis 5

Beispiel	Anzahl der hinterein- andergeschalteten Rührkessel	Volumen Hauptreaktor [L]	Volumen Nachreaktor [L]	Gesamtes Reaktionsvolumen [L]	Reaktionstemperatur [°C]	Raum-Zeit-Ausbeute [g/L · h]
1	1	0,8	—	0,8	75	39,1
3	2	0,5	0,3	0,8	75	154
4	2	0,5	0,5	1,0	85	201
5	2	0,3	0,6	0,9	85	95,5

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von tetrasubstituierten Harnstoffen
5 durch Umsetzung der entsprechenden Amine mit Phosgen in Gegenwart einer wässrigen anorganischen Base bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 150°C dadurch gekennzeichnet, dass man
10 das entsprechende Amin, das Phosgen und die wässrige anorganische Base dem Reaktionsapparat im Mittel kontinuierlich zuführt,
15 durch die Auswahl der herzustellenden tetrasubstituierten Harnstoffe, durch die Mengenverhältnisse der zuzuführenden Stoffe und Stoffgemische, durch die Temperatur während der Umsetzung und gegebenenfalls durch die Zufuhr eines organischen, mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmittels im Reaktionsapparat ein Zweiphasensystem bildet, und
20 das Reaktionsgemisch aus dem Reaktionsapparat im Mittel kontinuierlich abführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die
25 herzustellenden tetrasubstituierten Harnstoffe eine Löslichkeit in Wasser von ≤ 10 g/L Wasser, gemessen bei 25°C und Normaldruck aufweisen.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass die herzustellenden tetrasubstituierten Harnstoffe
30 einen Schmelzpunkt von $\leq 150^\circ\text{C}$ aufweisen.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als wässrige anorganische Base eine wässrige
35 anorganische Base einsetzt, welche einen niedrigeren pK_b -Wert, gemessen bei 25°C in wässriger Lösung, als das entsprechende Amin aufweist.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als wässrige anorganische Base wässrige Natron-
40 lauge und/oder Kalilauge einsetzt.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei einem Druck im Bereich von
45 0,05 bis 1,0 MPa abs durchführt.

7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem Rührkessel durchführt.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einer Kaskade von mindestens zwei Rührkesseln durchführt.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 7 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Teil des Reaktionsgemisches aus dem flüssigkeitsoberflächennahen Bereich und einen weiteren Teil aus dem bodennahen Bereich des Rührkessels abführt.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als tetrasubstituierte Harnstoffe N,N,N',N'-Tetrabutylharnstoff, N,N'-Dimethylethylenharnstoff und/oder N,N'-Dimethypropylenharnstoff herstellt.

20

25

30

35

40

45